ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НІМЕСУЛІД-ФІТОФАРМ

Склад:

діюча речовина: nimesulide;

1 таблетка містить: німесуліду 100 мг;
допоміжні речовини: лактоза, моногідрат; целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, повідон (полівінілпіролідон), натрію кроскармелоза, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею, жовтуватого або жовтувато-зеленуватого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Неселективні нестероїдні протизапальні засоби. Код АТХ М01А Х17.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Німесулід – нестероїдний протизапальний засіб групи метансульфонанілідів, який проявляє протизапальну, знеболювальну та жарознижувальну дію. Лікувальна дія німесуліду зумовлена тим, що він взаємодіє із каскадом арахідонової кислоти і знижує біосинтез простагландинів шляхом інгібування циклооксигенази.

Фармакокінетика.

В організмі людини німесулід добре всмоктується при пероральному прийомі, досягаючи максимальної концентрації у плазмі крові через 2-3 години. До 97,5 % німесуліду зв’язується з білками плазми крові. Німесулід активно метаболізується у печінці з участю CYP2C9, ізоферменту цитохрому Р450. Основним метаболітом є парагідроксипохідне, яке також має фармакологічну активність. Період напіввиведення – від 3,2 до 6 годин. Німесулід виводиться з організму з сечею – близько 50 % від прийнятої дози. Близько 29 % від прийнятої дози виводиться з калом у метаболізованому вигляді. Лише 1-3 % виводиться з організму в незміненому стані. Фармакокінетичний профіль в осіб літнього віку не змінюється.

Клінічні характеристики.

Показання.

Лікування гострого болю, первинної дисменореї.

Німесулід слід застосовувати тільки в якості препарату другої лінії.

Рішення про призначення препарату слід приймати на основі оцінки усіх ризиків для конкретного пацієнта.

Протипоказання.

Відома підвищена чутливість до німесуліду або до будь-якого компонента препарату. Гіперергічні реакції в анамнезі (бронхоспазм, риніт, кропив'янка) у зв'язку з застосуванням ацетилсаліцилової кислоти або інших нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Гепатотоксичні реакції на німесулід у анамнезі.

Супутнє застосування інших речовин із потенційною гепатотоксичністю.

Алкоголізм та наркотична залежність.

Шлунково-кишкові кровотечі або перфорації в анамнезі, пов'язані з попереднім застосуванням НПЗЗ.

Виразка шлунка та дванадцятипалої кишки у фазі загострення, наявність в анамнезі виразки, перфорації або кровотечі у травному тракті.

Наявність в анамнезі цереброваскулярних кровотеч або інших крововиливів, а також захворювань, що супроводжуються кровоточивістю.

Тяжкі порушення згортання крові.

Тяжка серцева недостатність.

Тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв).

Порушення функції печінки.

Хворі з підвищеною температурою тіла та/або грипоподібними симптомами.

Підозра на гостру хірургічну патологію.

Не застосовувати одночасно з іншими лікарськими засобами, що потенційно можуть бути причиною гепатотоксичних реакцій.

Дитячий вік до 12 років.

III триместр вагітності та період годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Фармакодинамічні взаємодії.

Кортикостероїди: підвищується ризик виникнення виразки травного тракту або кровотечі. *Антитромбоцитарні засоби та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (SSSRIs):* збільшується ризик виникнення кровотеч у травному тракті.

Антикоагулянти: НПЗЗ можуть посилювати дію антикоагулянтів, таких як варфарин або ацетилсаліцилова кислота, через що така комбінація протипоказана хворим із тяжкими розладами коагуляції. Якщо такої комбінованої терапії не можна уникнути, необхідно проводити ретельний контроль показників згортання крові.

Діуретичні засоби, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) та антагоністи ангіотензину II: НПЗЗ можуть послаблювати дію діуретиків та інших антигіпертензивних препаратів. У деяких хворих із погіршеною функцією нирок (наприклад, у пацієнтів зі зневодненням або пацієнтів літнього віку) одночасне застосування інгібіторів АПФ, антагоністів ангіотензину II або речовин, що пригнічують систему циклооксигенази, можливе подальше погіршення функції нирок та виникнення гострої ниркової недостатності, яка, як правило, буває оборотною. Ці взаємодії слід враховувати тоді, коли пацієнт застосовує німесулід сумісно з інгібіторами АПФ чи антагоністами ангіотензину II. Слід бути дуже обережним, застосовуючи таку комбінацію, особливо пацієнтам літнього віку. Хворим слід отримувати достатню кількість рідини, а ниркову функцію слід ретельно контролювати після початку застосування такої комбінації. Німесулід тимчасово послаблює дію фуросеміду щодо виведення натрію та меншою мірою – виведення калію, а також зменшує діуретичний ефект. Одночасне застосування фуросеміду та німесуліду пацієнтам із порушенням ниркової або серцевої функції вимагає обережності.

У здорових осіб німесулід швидко знижує ефект фуросеміду, спрямований на виведення натрію, та меншою мірою – на виведення калію, а також знижує сечогінну дію. Одночасне застосування німесуліду та фуросеміду призводить до зменшення (приблизно на 20 %) площі під кривою «концентрація – час (AUC)» та зниження кумулятивної екскреції фуросеміду без змін ниркового кліренсу фуросеміду.

Фармакокінетичні взаємодії.

Були повідомлення про те, що НПЗЗ зменшують кліренс літію, що призводить до збільшення рівня літію у плазмі крові та токсичності літію. При призначенні німесуліду хворим, які отримують терапію препаратами літію, слід часто проводити контроль рівня літію у плазмі крові.

Толбутамід, саліцилова кислота, вальпроєва кислота витісняють німесулід із ділянок зв’язування. Однак, незважаючи на можливий вплив на рівень препарату у плазмі крові, ці взаємодії не вважаються клінічно значущими.

Немає клінічно значущої взаємодії з глібенкламідом, теофіліном, варфарином, дигоксином, циметидином та антацидними препаратами (комбінація алюмінію та магнію гідроксиду).

Німесулід пригнічує активність ферменту CYP2C9. При одночасному застосуванні з німесулідом ліків, що є субстратами цього ферменту, концентрація їх у плазмі крові

може підвищуватися. Потрібна обережність у випадку, коли німесулід призначають менше ніж за 24 години до або менше ніж за 24 години після прийому метотрексату, оскільки можливе підвищення рівня останнього в сироватці крові та збільшення його токсичності.

Через вплив на ниркові простагландини інгібітори синтетаз, до яких належить німесулід, можуть підвищувати нефротоксичність циклоспоринів.

Толбутамід, саліцилова кислота, вальпроєва кислота витісняють німесулід із ділянок зв'язування. Однак, незважаючи на можливий вплив на рівень препарату у плазмі крові, ці взаємодії не вважаються клінічно значущими.

Особливості застосування.

Німесулід слід застосовувати тільки у якості препарату другої лінії. Рішення про призначення німесуліду необхідно приймати на основі оцінки усіх ризиків для окремого пацієнта.

Небажані побічні ефекти можна звести до мінімуму, застосовуючи найменшу ефективну дозу протягом найкоротшого періоду часу, необхідного для контролю симптомів захворювання.

При відсутності ефективності лікування (зменшення симптоматики захворювання) терапію препаратом слід припинити.

Під час лікування німесулідом рекомендується уникати одночасного застосування гепатотоксичних препаратів, а також утримуватися від вживання алкоголю. Застосування нестероїдних протизапальних засобів може маскувати підвищення температури тіла, пов'язане з фоновою бактеріальною інфекцією. У разі підвищення температури тіла або появи грипоподібних симптомів у пацієнтів, які застосовують німесулід, прийом препарату необхідно відмінити.

Були повідомлення про серйозні реакції з боку печінки, в тому числі з летальним наслідком при застосуванні німесуліду. Хворим, в яких спостерігаються симптоми, схожі на симптоми ураження печінки, такі як анорексія, нудота, блювання, біль у животі, втомлюваність, темний колір сечі, або хворі, у яких дані лабораторних аналізів функції печінки відхиляються від норми, слід припинити прийом препарату. Повторне призначення німесуліду таким хворим протипоказане. Після короткочасного застосування лікарського засобу у більшості випадків спостерігалось оборотне ушкодження печінки.

Під час лікування німесулідом хворому слід утримуватися від застосування інших аналгетиків. Слід уникати супутнього застосування інших НПЗЗ, у тому числі селективних інгібіторів циклооксигенази-2.

У пацієнтів літнього віку підвищена частота небажаних реакцій на НПЗЗ, особливо це стосується можливих кровотеч та перфорацій у травному тракті, які можуть бути летальними.

Виразка, кровотеча або перфорація у травному тракті можуть загрожувати життю хворого, особливо якщо в анамнезі є дані про те, що подібні явища виникали у хворого при застосуванні будь-яких інших НПЗЗ (без терміну давності). Ризик подібних явищ збільшується разом зі збільшенням дози НПЗЗ у хворих, які мають в анамнезі виразку у травному тракті, особливо ускладнену кровотечею або перфорацією, а також у хворих літнього віку. Таким хворим лікування слід розпочинати з найменшої можливої ефективної дози. Для цих хворих, а також для тих, хто приймає паралельно низькі дози ацетилсаліцилової кислоти чи інших препаратів, що збільшують ризик виникнення ускладнень з боку травного тракту, слід розглянути можливість застосування комбінованої терапії із застосуванням захисних речовин, наприклад, місопростолу або інгібіторів протонного насоса.

Хворим із токсичним ураженням травного тракту, особливо особам літнього віку, слід повідомляти про будь-які незвичні симптоми, що виникають у ділянці травного тракту, особливо про кровотечі. Це особливо важливо на початкових стадіях лікування. Хворих, які приймають супутні препарати, що можуть підвищити ризик виникнення виразки або кровотечі, такі як кортикостероїди, антикоагулянти (варфарин), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, антитромбоцитарні засоби (ацетилсаліцилова кислота), необхідно проінформувати про необхідність дотримуватись обережності при застосуванні німесуліду.

Шлунково-кишкова кровотеча або виразка/перфорація можуть розвинутися у будь-який момент при застосуванні лікарського засобу з попереджувальними симптомами або без них як при шлунково-кишкових захворюваннях в анамнезі, так і без них. При виникненні шлунково-кишкової кровотечі або виразки лікарський засіб слід відмінити.

НПЗЗ з обережністю треба призначати хворим із хворобою Крона або з неспецифічним виразковим колітом в анамнезі, оскільки німесулід може призвести до їх загострення.

Одночасне застосування німесуліду з іншими лікарськими засобами, такими як оральні контрацептиви, антикоагулянти, антиагреганти, можуть спричинити загострення хвороби Крона та інших захворювань травного тракту.

Хворі з артеріальною гіпертензією та/або з серцевою недостатністю в анамнезі, а також хворі із затримкою рідини в організмі та набряками внаслідок застосування НПЗЗ потребують відповідного контролю стану і консультації лікаря.

Клінічні дослідження та епідеміологічні дані дають змогу зробити висновок про те, що деякі НПЗЗ, особливо у високих дозах та при тривалому застосуванні, можуть призвести до незначного ризику виникнення артеріальних тромботичних епізодів, наприклад, інфаркту міокарда та інсульту. Для виключення ризику виникнення таких явищ при застосуванні німесуліду даних недостатньо.

Хворим із неконтрольованою артеріальною гіпертензією, гострою серцевою недостатністю, встановленою ішемічною хворобою серця, захворюваннями периферичних артерій та/або цереброваскулярними захворюваннями німесулід потрібно призначати після ретельної оцінки стану. Також слід ретельно оцінити стан хворих із факторами ризику розвитку серцево-судинних захворювань, наприклад, при артеріальній гіпертензії, гіперліпідемії, цукровому діабеті, при курінні, перед

призначенням препарату.

Хворим із порушенням функції нирок або із серцевою недостатністю препарат слід призначати з обережністю у зв’язку з можливістю погіршення ниркової функції. У випадку погіршення стану хворого лікування потрібно припинити.

За пацієнтами літнього віку необхідно проводити ретельні спостереження через можливість розвитку кровотеч та перфорацій травного тракту, погіршення функції нирок, печінки або серця. Оскільки німесулід може впливати на функцію тромбоцитів, його слід з обережністю призначати хворим із геморагічним діатезом. Однак німесулід не замінює ацетилсаліцилову кислоту при профілактиці серцево-судинних захворювань.

Були повідомлення про рідкісні випадки тяжких шкірних реакцій при застосуванні НПЗЗ, деякі з них можуть бути летально небезпечні, наприклад, ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса —Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. У хворих виникає дуже високий ризик таких реакцій, якщо при раніше призначеному курсі лікуванні поява реакції у більшості випадків виникала протягом першого місяця лікування. Німесулід необхідно відмінити в разі появи перших ознак шкірного висипання, ураження слизових оболонок та інших алергічних проявів.

Повідомлялося про випадки фіксованого медикаментозного висипу при застосуванні німесуліду.

Німесулід не слід повторно призначати пацієнтам, які мають в анамнезі фіксований медикаментозний висип, пов’язаний із застосуванням німесуліду (див. розділ «Побічні реакції»).

Німесулід може порушувати жіночу фертильність і не рекомендується жінкам, які планують завагітніти. Жінкам, яким складно завагітніти або які знаходяться на обстеженні з приводу безплідності, не рекомендується призначати німесулід.

Лікарський засіб містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, необхідно проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Фертильність. Застосування німесуліду може порушувати жіночу фертильність і не рекомендується застосовувати жінкам, які планують завагітніти. Жінкам, яким складно завагітніти або які знаходяться на обстеженні з приводу безплідності, не рекомендується призначати німесулід. Якщо вагітність встановлена у період застосування німесуліду, то лікар має бути про це проінформований.

Вагітність. Лікарський засіб не рекомендується застосовувати у I і II триместрах вагітності.

Пригнічення синтезу простагландину може несприятливо вплинути на вагітність та/або розвиток плода. Дані, отримані при епідеміологічних дослідженнях, дозволяють зробити висновок про те, що на ранніх термінах вагітності застосування препаратів, що пригнічують синтез простагландину, може збільшити ризик мимовільного аборту, виникнення у плода вад серця і гастрошизису. Абсолютний ризик розвитку аномалії серцево-судинної системи підвищився з менш ніж 1 % приблизно до 1,5 %. Вважається, що ризик збільшується зі збільшенням дози і тривалості застосування. Починаючи з 20-го тижня вагітності, застосування німесуліду може спричинити олігогідрамніон внаслідок дисфункції нирок плода. Ця патологія може виникнути невдовзі після початку лікування і зазвичай є оборотною після припинення лікування. Крім того, є повідомлення про звуження артеріальної протоки після лікування у другому триместрі вагітності, яке в більшості випадків зникало після припинення лікування. Тому не слід приймати німесулід у I і II триместрі вагітності без крайньої необхідності. У разі застосування препарату жінкам, які намагаються завагітніти, або у I і II триместрі вагітності слід обирати найменшу можливу дозу і найменшу можливу тривалість лікування. Допологовий моніторинг щодо олігогідрамніону та звуження артеріальної протоки може бути доцільним після впливу німесуліду протягом декількох днів, починаючи з 20-го гестаційного тижня. Застосування лікарського засобу слід припинити, якщо виявлено олігогідрамніон або звуження артеріальної протоки.

Було показано, що у тварин введення інгібітору синтезу простагландинів призводить до збільшення пре- і постімплантаційних втрат і летальності ембріона/плода.

Крім того, у тварин, які отримували інгібітор синтезу простагландинів у період органогенезу, була зареєстрована підвищена частота різних вад розвитку, у тому числі з боку серцево-судинної системи. Застосування препарату протипоказано у III триместрі вагітності.

У III триместрі вагітності всі інгібітори синтезу простагландину можуть призвести до розвитку у плода:

- пневмокардіального токсичного ураження (передчасне звуження/закриття артеріальної протоки і гіпертензія у системі легеневої артерії);

- дисфункції нирок (див. вище).

У матері і плода в кінці вагітності можливе:

- збільшення часу кровотечі, антиагрегаційний ефект, який може виникнути навіть при застосуванні дуже низьких доз препарату;

- пригнічення скорочувальної діяльності матки, що може призвести до затримки або подовження періоду пологів.

Отже, німесулід протипоказаний протягом третього триместру вагітності (див. розділ «Протипоказання»).

Період годування груддю. Оскільки невідомо, чи проникає німесулід у грудне молоко, його застосування протипоказане у період годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Вплив німесуліду на здатність керувати автомобілем і виконувати роботи, що потребують підвищеної уваги, не вивчали. Однак пацієнтам, які після застосування німесуліду відчувають запаморочення або сонливість, слід утриматися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

З метою запобігання виникненню та для послаблення проявів побічних реакцій препарат слід приймати протягом найкоротшого часу та в мінімально ефективній дозі. Призначати препарат слід тільки після ретельної оцінки співвідношення ризик/користь.

Максимальна тривалість курсу лікування німесулідом – 15 діб.

Препарат слід приймати внутрішньо після їжі і запивати достатньою кількістю рідини. *Дорослі.* Рекомендована доза становить 100 мг 2 рази на добу після їди. *Пацієнти літнього віку.* Корекція дози непотрібна. *Діти віком від 12 років.* Корекція дози непотрібна.

Пацієнти з порушенням функції нирок. Для пацієнтів із легким або помірним порушенням функції нирок (кліренс креатиніну 30-80 мл/хв) корекція дози не потрібна, у той час як тяжке порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/год) є протипоказанням до застосування препарату.

Пацієнти з порушеною функцією печінки. Застосування німесуліду для лікування хворих із порушенням функції печінки протипоказано (див. розділ «Протипоказання»).

Діти.

Препарат протипоказаний дітям віком до 12 років. Дозування для дітей віком від 12 років таке ж, як і для дорослих.

Передозування.

Симптоми гострого передозування нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ) зазвичай обмежуються такими проявами: апатія, сонливість, нудота, блювання, біль в епігастральній ділянці. Ці симптоми, як правило, оборотні при підтримуючій терапії. Можливе виникнення шлунково-кишкової кровотечі, артеріальної гіпертензії, гострої ниркової недостатності, пригнічення дихання, коми, однак такі явища виникають рідко. Були повідомлення про анафілактоїдні реакції при застосуванні терапевтичних доз НПЗЗ та при їх передозуванні.

Лікування: передозування симптоматичне і підтримуюче. Даних про виведення

німесуліду за допомогою гемодіалізу немає, але якщо взяти до уваги високий ступінь зв’язування німесуліду з білками плазми крові (до 97,5 %), то малоймовірно, що діаліз виявиться ефективним. У разі наявності симптомів передозування або після застосування великої дози препарату протягом 4 годин після його прийому пацієнтам можуть бути призначені: штучне викликання блювання, та/або прийом активованого вугілля (60-100 г для дорослих), та/або прийом осмотичного проносного засобу. Форсований діурез, підвищення лужності сечі, гемодіаліз та гемоперфузія можуть бути неефективними внаслідок високого ступеня зв’язування німесуліду з білками плазми крові. Слід контролювати функції нирок та печінки.

Специфічного антидоту немає.

Побічні реакції.

Для оцінки частоти виникнення побічних реакцій використовують таку класифікацію: дуже часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 і < 1/10), нечасто (≥ 1/1000 і < 1/100), рідко (≥ 1/10000 і < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000), включаючи поодинокі випадки.

З боку органів зору: рідко – нечіткість зору; дуже рідко – порушення зору.

З боку органів слуху та вестибулярного апарату: дуже рідко – вертиго (запаморочення).

З боку респіраторної системи, органів грудної клітки та середостіння: нечасто – задишка; дуже рідко – астма, бронхоспазм.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – діарея, нудота, блювання; нечасто – запор, метеоризм, гастрит, кровотечі у травному тракті, виразка та перфорація дванадцятипалої кишки або шлунка; дуже рідко – гастрит, біль у животі, диспепсія, стоматит, випорожнення чорного кольору.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: часто – збільшення рівня ферментів печінки; дуже рідко – гепатит, блискавичний (фульмінантний) гепатит із летальним наслідком, жовтяниця, холестаз.

З боку нирок та сечовидільної системи: рідко – дизурія, гематурія; дуже рідко – затримка сечовипускання, ниркова недостатність, олігурія, інтерстиціальний нефрит.

З боку обміну речовин, метаболізму: рідко – гіперкаліємія.

З боку нервової системи: нечасто – запаморочення; дуже рідко – головний біль, сонливість, енцефалопатія (синдром Рейє).

З боку психіки: рідко – відчуття страху, нервозність, нічні жахи.

З боку серцево-судинної системи: рідко – тахікардія; нечасто – артеріальна гіпертензія; рідко – геморагія, коливання артеріального тиску, припливи.

З боку крові та лімфатичної системи: рідко – анемія, еозинофілія; дуже рідко – тромбоцитопенія, панцитопенія, пурпура.

З боку імунної системи: рідко – реакції підвищеної чутливості; дуже рідко – анафілаксія.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: часто – свербіж, шкірні висипи, підвищена пітливість; рідко – еритема, дерматит; дуже рідко – кропив’янка, ангіоневротичний набряк, набряк обличчя, поліформна еритема, синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз; частота невідома — фіксований медикаментозний висип (див. розділ «Особливості застосування»).

Загальні розлади: нечасто – набряки; рідко – нездужання, астенія; дуже рідко – гіпотермія, гіпертермія.

Лабораторні показники: часто – підвищення рівня печінкових ферментів.

Найчастіше при застосуванні нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) спостерігаються побічні реакції з боку травного тракту. Можливе виникнення пептичних виразок, перфорацій або кровотеч у травному тракті, які іноді загрожують життю, особливо у пацієнтів літнього віку. Були повідомлення про такі побічні реакції після застосування цієї групи препаратів: нудота, блювання, діарея, здуття живота, запор, диспепсія, біль у животі, випорожнення чорного кольору, криваве блювання, виразковий стоматит, загострення колітів та хвороби Крона. Рідше спостерігалися гастрити. Були повідомлення про виникнення набряку, артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності як реакцій на застосування НПЗЗ. Дуже рідко при застосуванні НПЗЗ можуть спостерігатися такі реакції шкіри як утворення пухирів, синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз. Існують дані про те, що деякі НПЗЗ, особливо у високих дозах та при тривалому застосуванні, дещо підвищують ризик виникнення артеріальних тромботичних ускладнень, наприклад інфаркту міокарда або інсульту.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 ºС.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 12 таблеток у блістері, у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПРАТ «ФІТОФАРМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 84500, Донецька обл., м. Бахмут, вул. Сибірцева, 2.

Заявник. ПРАТ «ФІТОФАРМ».

Місцезнаходження заявника.

Україна, 02100, місто Київ, б, Верховної Ради, будинок 7, поверх 3, приміщення 18.